

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-080399

(43)Date of publication of application : 19.03.2002

(51)Int.Cl.

A61K 47/18
A61K 9/20
A61K 9/48
A61K 31/165
A61K 31/277
A61K 31/337
A61K 31/4353
A61K 31/4422
A61K 31/475
A61K 31/704
A61K 31/7048
A61K 38/00
A61K 47/10
A61K 47/20
A61K 47/22
A61K 47/24
A61K 47/28
A61K 47/34
A61K 47/44
A61P 9/12
A61P 35/00
A61P 37/06
// C07C 69/757
C07C255/47

(21)Application number : 2001-207750

(71)Applicant : HANMI PHARM CO LTD

(22)Date of filing : 09.07.2001

(72)Inventor : WOO JONG-SOO
YOO SUNG-EUN

(30)Priority

Priority number : 2000 200046643 Priority date : 11.08.2000 Priority country : KR

(54) ORAL DRUG COMPOSITION CONTAINING VERAPAMIL DERIVATIVE AS DRUG
ABSORBEFACIENT

(57)Abstract:

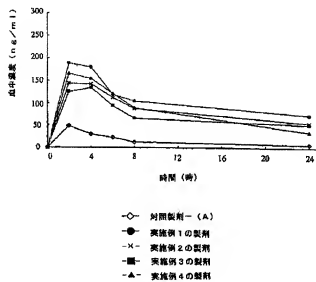
PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a modified oral composition of a drug which is not readily absorbed in the digestive tract.

SOLUTION: This oral composition of the drug is capable

1
2
3



of highly improving bioavailability of the drug by administering an oral composition comprising the drug which is not readily absorbed in the digestive tract and a compound represented by the following formula (I) [wherein, X is CN, COOH, COOR₁₀ (R₁₀ is a 1-2C alkyl), SO₂Ph or SPh; (k), (l), (m) and (n) are each independently an integer of 0-4; R₁ is H or a 1-3C alkyl; and R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ and R₉ are each independently H, hydroxy or a 1-3C alkoxy].



[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-80399

(P2002-80399A)

(43) 公開日 平成14年3月19日 (2002.3.19)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	7-コード ⁸ (参考)
A 6 1 K	47/18	A 6 1 K	47/18
	9/20		4 C 0 7 6
	9/48		4 C 0 8 4
	31/165		4 C 0 8 6
	31/277		4 C 2 0 6
			4 H 0 0 6
審査請求 有 請求項の数10 O L (全 10 頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2001-207750(X P2001-207750)	(71)出願人	550139534
(22)出願日	平成13年7月9日 (2001.7.9)		ハンミ ファーム、シーオー、エル ティーディー、 大韓民国 キョンギド ファソングン バ ルタンミョン ハソリ 893-5
(31)優先権主張番号	2 0 0 0-4 6 6 4 3	(72)発明者	高 橋 守
(32)優先日	平成12年8月11日 (2000.8.11)		大韓民国、京畿道440-330水原市長安街泉 泉洞33番地、泉原住アパートメント118 -203
(33)優先権主張国	韓国 (K R)	(74)代理人	100058479
			弁理士 錦江 武彦 (外4名)
最終頁に続く			

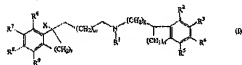
(54) 【発明の名称】 ペラバミル誘導体を薬物吸収促進剤として含有する経口用薬物組成物

(57) 【要約】

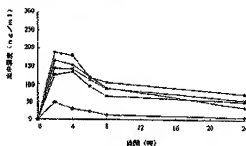
【課題】 消化管で容易に吸収されない薬物の改質された経口用組成物の提供。

【解決手段】 消化管で容易に吸収されない薬物および下記一般式 (1) の化合物を含む経口用組成物を投与することによって前記薬物の生体利用率を大いに向上させることができる。

【化1】



(式中、XはCN、COOH、COOR¹。 (R¹はC₁-₈アルキルである)、SO₂PhまたはSPh；k、l、mおよびnは各々独立的に0~4の整数；R²は水素またはC₁-₈アルキル；およびR³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は各々独立的に水素、ヒドロキシまたはC₁-₈アルコキシである)。



—○— 対照剤 (A)

—●— 薬液剤 1 の製剤

—×— 薬液剤 2 の製剤

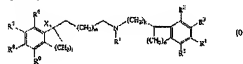
—*— 薬液剤 3 の製剤

—▲— 薬液剤 4 の製剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 消化管で容易に吸収されない薬物および下記一般式(1)の化合物を含む経口用組成物；

【化1】



【式中、

XはCN、COOH、COOR¹⁰（R¹⁰はC₁-2アルキルである）、SO₂PhまたはSPh；k、l、mおよびnは互に独立的に0~4の整数；R¹は水素またはC₁-3アルキル；およびR²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹（互に独立的に水素、ヒドロキシまたはC₁-3アルコキシである）。

【請求項2】 請求項1記載の組成物であって、前記薬物が、アクトノマイシンD、トキシソルビン、ダウノマイシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、バクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド、ヒドロキシビン、サイクロスポリンA、FK-506、ベラパミルおよびニカルジピンからなる群から選択される組成物。

【請求項3】 前記薬物が、バクリタキセルまたはサイクロスポリンAである請求項1記載の組成物。

【請求項4】 請求項1記載の組成物であって、前記一般式(1)の化合物が、1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリル、1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-4,5-ジメトキシインダン-1-カルボン酸メチルエステル、1-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリル、および1-(3-{[2-(2,3,4-トリメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ}プロピル)-5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリルからなる群から選択される組成物。

【請求項5】 薬物1重量部に対して一般式(1)の化合物を0.1~50重量部で含む請求項1記載の組成物。

【請求項6】 共界面活性剤、界面活性剤および油をさらに含む請求項1記載の組成物。

【請求項7】 薬物：一般式(1)の化合物；共界面活性剤；界面活性剤；油の重量比が1:0.1~50:1~100:5~100:1~100の範囲である請求項6記載の組成物。

【請求項8】 請求項6記載の組成物であって、共界面

活性剤が、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、フルビレンカーボネート、トランスキトール、グリコフェロール、ジメチルイソソルビドおよびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

【請求項9】 請求項6記載の組成物であって、界面活性剤が、ポリオキシエチレングリコール化された天然または水素化植物油、ポリオキシエチレンソルビタン-脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ジオクチルサルホコハク酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、リン脂質、プロピレングリコールモノまたはジ-脂肪酸エステル、天然植物油トリグリセリドとポリアルキレンポリオールのトランスエステル化反応生成物、モノ、ジまたはモノ/ジグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、ステロールまたはその誘導体およびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

【請求項10】 請求項9記載の組成物であって、油が、脂肪酸トリグリセリド、モノ、ジまたはモノ/ジグリセリド、脂肪酸と一価アルコールのエステル化合物、天然植物油または動物性油、スクアレン、スクアラン、オレイン酸、リノール酸、トコフェロール類およびこれらの混合物からなる群から選択される組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、改質された経口用薬剤組成物に関する。この組成物は、それ自身が消化管で容易に吸収されず、前記組成物は、薬剤およびいかなる副作用も引き起こさないベラパミル誘導体を含む。

【0002】

【従来の技術】 消化管で吸収されにくい薬物には、アクトノマイシンD (actinomycin D)、トキシソルビン (doxorubicin)、ダウノマイシン (daunorubicin)、ビンクリスチン (vincristine)、ビンブラスチン (vinblastine)、コルヒチン (colchicine)、バクリタキセル (paclitaxel)、ドセタキセル (docetaxel)、エトポシド (etoposide) およびヒドロキシビン (hydroxyrubicin) のような抗癌剤、サイクロスポリンA (cyclosporin A) およびFK-506のような免疫抑制剤、およびベラパミル (verapamil) およびニカルジピン (nicardipine) のような血圧降下剤などが含まれる。これらの薬物は、一般に注射剤として投与され、腸管壁に存在するp-糖タンパク質 (p-glycoprotein) による阻害作用のため、経口投与するとその効果を示さない (Wecher, V. J. et al., Advanced Drug Delivery Reviews, 20, pp 9-112 (1996); and Sparreboom, A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 94, p2031-2035 (1997))。

【0003】 このような薬物として代表的なバクリタキ

セルは、経口投与された場合、1%以下だけが吸収される。バクリタキセルは水に対する溶解度が低いため、エタノールとクレモフォール(R)E.L.(Cremophor EL)の1:1(v/v)混合物を用いて通常の注射剤に製造される。しかし、このような注射剤はクレモフォール(R)E.L.によって誘発される過敏性アレルギー副作用を避けるために、他の薬物とともに長期間にわたって投与しなければならない。

【0004】したがって、p-糖タンパク質の阻害剤を混入することによって前記薬物の経口用製剤を開発しようとする努力が数多く行われてきた。

【0005】たとえば、国際公開第W098-5381号(1998.12.03)には、経口用製剤中のバクリタキセルの生体利用率を増加させるために、p-糖タンパク質阻害剤として強力な免疫抑制剤であるサイクロスポリンAを併用投与する方法が開示されている。また、国際公開第W097-27855号(1998.12.03)には、他のp-糖タンパク質阻害剤であるシンコニン(cinchonin)を含むバクリタキセルの経口用組成物を用いる方法が開示されている。しかし、これらの方法は、サイクロスポリンAおよびシンコニンによって著しい副作用を

*が惹起されるという問題がある。

【0006】したがって、上述のような問題のない、バクリタキセルまたはその他の吸収されにくい薬物の新しい経口用製剤が要求されている。本発明者らは、高い薬物生体利用率を有する経口用組成物を開発するために努力した結果、それ自体では薬学的活性がなく、副作用を引き起こさないペラバミル誘導体を共に投与する場合、消化管からのバクリタキセルおよびその他薬物の吸収を大幅に促進させることができることを発見した。

【0007】

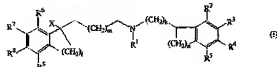
【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の目的は、消化管で容易に吸収されない改善された経口用薬物組成物を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の一実施態様によつて、本発明では消化管で容易に吸収されない薬物、および下記一般式(1)の化合物を含む経口用組成物が提供される：

【0009】

(1)



(式中、XはCN、COOH、COOR¹、R¹はC₁₋₃アルキルである)、SO₂PhまたはSPH；k、1、mおよびnは各々独立に0~4の整数；R¹は水素またはC₁₋₃アルキル；およびR²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は各々独立に水素、ヒドロキシまたはC₁₋₃アルコキシである)。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の経口用組成物は、吸収性の薬物の生体利用率を副作用なしに高い水準まで高めることを可能にする。本発明の組成物は薬物の吸収率を一定に保持するために、薬理学的に許容可能な阻害剤をさらに含んでよく、そのような阻害剤の例としては界面活性剤、界面活性剤および油などがある。

【0011】以下、本発明の組成物の成分を詳細に説明する。

【0012】(1) 薬理学的活性成分(薬物) 本発明の組成物の薬理学的活性成分としては、p-糖タンパク質の阻害作用によって消化管で容易に吸収されない薬物のいずれか一つを使用することができる。このような薬物の例としては、アクチノマイシンD、ドキソリビン、ダウノマイシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、バクリタキセル、ドセタキセル、エトポシド(etoposide)およびヒドロキシビンシンのよ

うな抗癌剤、サイクロスポリンAおよびFK-506 (Tacrolimus, Fujisawa LTD.)のような免疫抑制剤、およびペラバミルおよびニコルジピンのような血圧降下剤が含まれる。

【0013】(2) 一般式(1)の化合物 サイクロスポリンA、シンコニンおよびペラバミルのような従来のp-糖タンパク質阻害剤とは異なり、腸管壁に存在するp-糖タンパク質を抑制することによって難吸収性の薬物の生体利用率を高めたが、一般式(1)の化合物それ自体は薬理学的活性を示さないため、結果的に副作用を引き起こさない。一般式(1)の化合物は、様々な抗癌剤に対する癌細胞の耐性を無力化する成分として韓国公開特許公報第1999-30722号(1999.5.6.)に開示されている。

【0014】前記一般式(1)の好ましい化合物は、XがCNまたはCOOR¹、(R¹)⁰はC₁₋₃アルキルである；k、1、mおよびnが各々1~3の整数；R¹がメチル；R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹が各々独立に水素またはメキシである化合物である。

【0015】特に、1-(3-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル)-4,5-ジメトキシインダナ-1-カルボニトリル、1

ー(3)ー[2ー(3, 4ージメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル)ー4, 5ージメトキシインダンー1ーカルボキシメチルエステル、1ー(3ー[2ー(3, 4ージメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル)ー5, 6ージメトキシー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー1ーカルボニトリル、または1ー(3ー[2ー(2, 3, 4ートリメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル)ー5, 6ージメトキシー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロナフタレンー1ーカルボニトリルをバクテリアキルまたはサイクロスポリンAとともに投与すると優れた効果を示す。

【0016】一般式(i)の化合物は、前記薬理学的活性成分1重量部に対して、1〜50重量部、好ましくは0.5〜20重量部の量で使用される。

【0017】薬物と一般式(i)の化合物を含む本発明の経口用組成物は、該組成物の調製方法に係わらず薬物の生体利用率を大いに増加させる。しかし、薬物と一般式(i)の化合物を溶解し得る溶媒を用いてエマルジョンやマイクロエマルジョンの形態とすることが特に好ましい。この場合、色んな人に投与しても、生じた副作用は比較的に一定な吸収率を示す。このようなエマルジョンまたはマイクロエマルジョンの調製時には次の成分をさらに使用し得る。

【0018】(3) 共界面活性剤

本発明の組成物の共界面活性剤としては、薬物と一般式(i)の化合物を溶解して、エマルジョンを形成できるものであれば従来の薬学的に許容可能な両親水性(親水性および親油性ともを有する)溶媒を使用することができ、したがって、共界面活性剤は、活性成分を溶解して均質なエマルジョンやマイクロエマルジョンを形成し、保存中にもエマルジョンの安定性は失われない。

【0019】本発明に使用され得る適合共界面活性剤としては、エタノール、プロピレングリコール(1, 2ージヒドロキシプロパン)、ポリエチレングリコール(特に、分子量200〜600のもの)、プロピレノール、4ーメチルペンタ−2ーオキソール、3ージオキソラン、トランスキュトル(transcutol)、ジエチレングリコールモノエステル、グリコフェロール(glycofural)、テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル)、ジメチルソルビド(1, 4; 3, 6ージアンヒドロ−2, 5ージメチル−Dーグルキトール)およびこれらの混合物があり、これらのうちエタノールとジメチルソルビドが好ましい。

【0020】(4) 界面活性剤

本発明の組成物の界面活性剤は、活性成分を含有する油と共界面活性剤を水性媒質中で乳化させて安定なエマルジョンを形成させ、薬学的に許容可能な陰イオン系、陽イオン系、非イオン系および両方界面活性剤を含む各

種の界面活性剤が使用され得る。

【0021】具体的には、たとえば、以下のものが含まれる。

【0022】(i) ポリオキシエチレングリコール化された天然または水素化ヒマシ油(商品名: クレモフォル(R)およびHCO(R)、製造会社: BASF)のようなポリオキシエチレングリコール化された天然または水素化植物油と、(ii) 脂肪酸がモノまたはトリラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸またはオレイン酸であるポリオキシエチレン−ソルビタン−脂肪酸エステル類(商品名: ツーween(R)(Tween)、製造会社: ICI)と、(iii) ポリオキシエチレンステアリン酸エステル(商品名: ミリズ(R)(Myril)、製造会社: ICI)のようなポリオキシエチレン脂肪酸エステル類と、(iv) ポリオキシエチレン−ポリオキシプロピレン共重合体(商品名: プルロニック(R)(Pluronic)、製造会社: BASF)と、(v) ポリオキシエチレン−ポリオキシプロピレンブロック共重合体(商品名: ポクサマー(R)(Poloxamer)、製造会社: BASF)と、(vi) ジオクチルスルホコハク酸ナトリウムまたはラウリル硫酸ナトリウムと、(vii) リン脂質類と、(viii) プロピレングリコールモノまたはジ−脂肪酸エステル類、たとえば、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジラウリン酸プロピレングリコール、インステアリン酸プロピレングリコール、ラウリン酸プロピレングリコール、リシノール酸プロピレングリコールおよびプロピレングリコールカプリル−カプリン酸ジエステル(商品名: ミグリオール(R)(Miglyol)840、製造会社: Huls)と、(ix) 天然植物油トリグリセリドとポリアルキレンポリオールのトランス−エステル化反応生成物(商品名: ラブラファール(R)(Labrafal)M、製造会社: Gattefosse)と、(x) カプリル/カプリン酸モノおよびジ−グリセリド(商品名: インビトル(R)(Invictor)、製造会社: Huls)のようなモノ、ジまたはモノ/ジ−グリセリドと、(xi) ソルビタンモノラウリル、ソルビタンモノパルミチルおよびソルビタンモノステアリン酸エステル(商品名: スパン(R)(Span)、製造会社: ICI)のようなソルビタン脂肪酸エステル類と、および(xii) コレステロール、ビステロールおよびビステロールのようなステロールまたはその誘導体などがあ

【0023】界面活性剤は、用いられる油吸分の種類によって適宜選択することができる。前述の界面活性剤のうち、ポリオキシエチレングリコール化された天然または水素化植物油およびポリオキシエチレン−ソルビタン−脂肪酸エステル類が本発明用として好ましい。

【0024】(5) 油

本発明に用いられる油成分は、共界面活性剤および界面活性剤とよく調和し、水性媒質中で安定なエマルジョンを形成できるところ。薬物と一般式(i)の化合物を

溶解できる薬学的に許容可能な各種の油が使用され得る。

【0025】具体的には、たとえば、以下のものが含まれる。

【0026】(i) 分留されたヤシ油（商品名：ミグリオール（R）812N、製造会社：Huls）のような脂肪酸トリグリセリド類、好ましくは中級脂肪酸トリグリセリドと、(ii) モノ-、ジ-またはモノ/ジ-グリセリド、好ましくはオレイン酸のモノ-またはジ-グリセリド類と、(iii) ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、リノール酸エチルおよびオレイン酸エチルのような脂肪酸と一価アルカノールのエステル化合物、好ましくは炭素数8〜20の脂肪酸と炭素数2〜3の一価アルカノールのエステル化合物と、(iv) トウモロコシ油、オリーブ油、大豆油および魚油（fish oil）のような天然動物性または動物性油と、(v) スクアレンおよびスクアランのような炭化水素類と、(vi) 液状のオレイン酸およびリノール酸のような遊離脂肪酸類、および (vii) d-1- α -トコフェリアセテート（d-1- α -tocopherol acetate）のようなトコフェロール類がある。

【0027】前記油のうち、d-1- α -トコフェリアセテートのようなトコフェロール類が好ましく用いられ、必要な場合、前記他の油成分とともに使用され得る。

【0028】本発明によれば、薬物：一般式（I）の化合物：界面活性剤：界面活性剤：油の重量比は1：0.1〜5.0：1〜100：5〜100：1〜100、好ましくは1：0.5〜2.0：2〜5.0：5〜8.0：2〜5.0の範囲である。

【0029】さらに、本発明の組成物は、経口投与のために薬学的に許容可能な各種添加剤、たとえば、芳香剤、抗酸化剤および防腐剤をさらに含む得る。

【0030】前記成分を混合し、均質に溶解し、水性媒質中で1 μ m未満の粒子径を有するマイクロエマルジョンを形成させることによって本発明の組成物を製造することができる。

【0031】本発明の医薬組成物は、通常の製造工程に従って錠剤、丸剤、散剤、硬質または軟質カプセル剤、顆粒剤、コーティング製剤および液状製剤のような種々の医薬製剤として剤形化することができる。たとえば、薬物、一般式（I）の化合物、ラクトースおよび適量の不活性賦形剤を混合することによって散剤を製造し、散剤に崩壊剤および滑沢剤のような適切な添加剤を加え、この混合物を硬質または軟質カプセルに充填してカプセルを製造し、または散剤に適合な添加剤を加え、錠剤として錠剤を製造することができる。しかし、本発明の組成物は、薬物が溶けている状態で存在する製剤、たとえば、一定な吸収率を提供する溶液、エマルジョンおよびマイクロエマルジョンに剤形化することがさらに好まし

い。マイクロエマルジョンは、前記構成成分（1）〜（5）を混合し、攪拌することによって均質なエマルジョンに製造できる。生じた溶液を水性媒質中で乳化して、1 μ m未満の微細乳化粒子を有するマイクロエマルジョンを得る。マイクロエマルジョンは通常の方法に従って硬質または軟質ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤に剤形化することができる。

【0032】上述のように、本発明の組成物は緩吸収性の薬物のインビボにおける生体利用率を副作用なしに著しく増加させる。

【0033】

【実施例】以下、本発明を下記実施例によってさらに詳細に説明する。ただし、下記実施例は本発明を例示するためのもののみであり、本発明の範囲を制限しない。

【0034】また、下記固体成分中の固体、液体中の液体、および液体中の固体に対して下記に与えられた百分率は、別に記載しない限り各々重量/重量、体積/体積および重量/体積に基づいたものである。

【0035】実施例1：軟質カプセル剤の製造
下記成分を用いて軟質カプセルを製造した。この際、一般式（I）の化合物は1-（3-[[2-（3,4-ジメトキシフェニル）エチル]メチルアミノ]プロピル）-4,5-ジメトキシシキニンダン-1-カルボニトリルである。

【0036】

	含量（mg/錠剤）
バクリタキセル	10
ジメチルイソソルビド	400
クレモフォール（R）EL	200
ツイーン（R）80	270
d-1- α -トコフェリアセテート	250
エリソルビン酸	2
一般式（I）の化合物	12

バクリタキセル、1-（3-[[2-（3,4-ジメトキシフェニル）エチル]メチルアミノ]プロピル）-4,5-ジメトキシシキニンダン-1-カルボニトリルおよび界面活性剤であるジメチルイソソルビドを混合し、均質に溶解した後、これに他の成分を加えて溶解した。次に、生成した溶液を抽出薬品に記述されたカプセルの製造方法に従って軟質ゼラチンカプセルに充填して軟質ゼラチンカプセル剤を製造した。

【0037】実施例2：軟質カプセル剤の製造
一般式（I）の化合物として1-（3-[[2-（3,4-ジメトキシフェニル）エチル]メチルアミノ]プロピル）-4,5-ジメトキシシキニンダン-1-カルボニトリルを用いたことを除いては前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。

実施例3：軟質カプセル剤の製造

一般式（I）の化合物として1-（3-[[2-（3,4-ジメトキシフェニル）エチル]メチルアミノ]プロピル

ル) -5, 6-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリルを用いたことを除いては前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。

実施例4:軟質カプセル剤の製造

一般式(1)の化合物として1-(3-[[2-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル)-5, 6-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-カルボニトリルを用いたこと

バクリタキセル	
ジメチルイソソルビド	
ツイーン(R) 80	
D1- α -トコフェリルアセテート	
エリソルビン酸	
一般式(1)の化合物	

実施例6:軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。この際、一般式(1)の化合物は1-(3-[[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル)-4, 5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。

[0039]

含量 (mg/製剤)

バクリタキセル	30	
ジメチルイソソルビド	400	
エタノール	130	
ツイーン(R) 80	430	
D1- α -トコフェリルアセテート	200	
エリソルビン酸	2	30
一般式(1)の化合物	20	

実施例7:軟質カプセル剤の製造

※

含量 (mg/製剤)

バクリタキセル	20
ジエチレングリコールモノエチルエーテル (トランスキトール(R))	365
クレモフォール(R) EL	180
PEG 6000-ヒドロキシステアレート (ソルトール(R) HS15)	300
重錫トリグリセリド(ミグリオール(R) 812)	235
ツイーン(R) 80	85
エリソルビン酸	2
一般式(1)の化合物	20

実施例8:軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。この際、一般式(1)の化合物は1-(3-[[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]★

*とを除いては前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。

実施例5:軟質カプセル剤の製造

下記成分を用いて前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。この際、一般式(1)の化合物は1-(3-[[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル)-4, 5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。

[0038]

含量 (mg/製剤)

20
400
400
250
2
20

※下記成分を用いて前記実施例1と同様な方法で軟質カプセル剤を製造した。この際、一般式(1)の化合物は1-(3-[[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル)-4, 5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。

[0040]

★メチルアミノ]プロピル)-4, 5-ジメトキシインダン-1-カルボニトリルである。

[0041]

含量 (mg/製剤)

サイクロスポリンA	100
ジメチルイソソルビド	340

11

HCO (R) - 50
 ワイン (R) 20
 リノール酸エチル
 モノオレイン酸グリセル
 一般式 (I) の化合物

12

220
 300
 140
 120
 50

実施例9:錠剤の製造

下記成分を用いて錠剤を製造した。この際、一般式

(I) の化合物は 1 - (3 - [[2 - (3, 4 - ジメト

* キシブフェニル) エチル]メチルアミノ]プロピル) - 4, 5 - ジメトキシインダン - 1 - カルボニトリルである。
 [0042]

含量 (mg/錠剤)

バクリタキセル 30
 ラクトース 120
 クレモフォール (R) E L 10
 微細結晶セルロース 70
 グリコル酸ステアリン酸ナトリウム 30
 ステアリン酸ナトリウム 2
 一般式 (I) の化合物 30

バクリタキセル、1 - (3 - [[2 - (3, 4 - ジメトキシブフェニル) エチル]メチルアミノ]プロピル) - 4, 5 - ジメトキシインダン - 1 - カルボニトリル、ラクトースおよびクレモフォール E L を均質に溶解し、これに他の成分を加えて混合物を得た。次いで、この混合物を韓国薬典に記述された錠剤製造法に従って硬度5の錠剤に製造した。

[0043] 試験例1:バクリタキセルの生体吸収率試験

本発明の製剤に含有されたバクリタキセルの生体利用率を調査するために、実施例1~4の軟質カプセル剤および対照剤として、一般式 (I) の化合物を除いた実施例1の成分を用いて製造された軟質カプセル (対照製剤 - (A)) を用いてインビボ吸収試験を下記のように行った。

[0044] スプラダグウリー系雄ラット (体重約300g、14~15週齢) 2匹を、自由に水を摂取させながら48時間以上絶食させた後、各々5匹ずつグループに分けた。

[0045] 5グループのラットにラットの体重1kg当たりバクリタキセル20mgの投与量で実施例1~4の本発明の製剤および対照製剤 - (A) 各々を経口投与した。投与量と投与してから2、4、6、8および24時間経過後に各々ラットの心臓から直接血液試料を採取

した。

[0046] 血液試料を12000rpmで遠心分離して血漿試料を得た。血漿試料200μlに内部標準溶液としてアセトニトリル400μlを加え、混合物を振盪して抽出物を得た。該抽出物を5分間1000rpmで遠心分離した後、上澄液を得た。この上澄液50μlをとり、下記の条件の下でセミアイクロ高圧液体クロマトグラフィー (HPLC) を行った:

- セミアイクロHPLCシステム: Shimadzu SI-1
 - 分析カラム: キャップセルバック (Capcell Pak) C₁₈、UG120 (5μm, 1.5 x 250mm)
 - 前カラム (pre-column): キャップセルバック KF Ph-1 (4.6x10mm)
 - 検出カラム: キャップセルバック C₁₈、UG120 (5μm, 2.0 x 35mm)
 - 前カラム用移動相: 20%アセトニトリル
 - 分析カラム用移動相: 55%アセトニトリル
 - 注入量: 80μl
 - 流速: 1.00μl/min
 - 検出機: 227nm
- ラットの血中バクリタキセル濃度の経時変化を表1および図1に示す。
 [0047]
 [表1]

表1

製剤	剤型	ΔUC ^a (ng hr ⁻¹ ml ⁻¹)	C _{max} ^a (ng/ml)	T _{max} ^a (hr)
対照製剤- (A)		468.3±54.71	46.0±5.27	2.0±0.00
実施例1		3601.0±514.31	198.0±72.4	3.6±0.04
実施例2		2812.5±443.15	148.5±40.9	2.0±0.91
実施例3		2554.9±378.43	146.8±33.1	3.6±0.02
実施例4		3212.5±485.47	182.4±22.8	2.0±0.49

^a : 2.4時間までの図1の血中濃度曲線下の面積

^b : 尿排泄率

^c : 尿排泄率が増えるときの時間

表1および図1の結果から分かるように、本発明の製剤は一般式(1)の化合物を含まない対照製剤-(A)に比べて遥かに高いバクシタキセルの生体利用率を示す。
【0048】試験例2: バクシタキセルの生体利用率試験

本発明の製剤に含有されたバクシタキセルの動物組織内分布率を調査するために、実施例1の軟質カプセル剤を用いて経口投与してから2.5時間後の様々なラット組織における薬物濃度を調査した。対照群として一般式(1)の化合物を含まない実施例1の成分を用いて軟質カプセル剤を調製した。

【0049】スプラグダウリー系雄ラット(体重約300g、14-15週齢)10匹を、自由に水を摂取させながら48時間以上絶食させた後、各々5匹ずつ2グループに分けた。

【0050】2グループのラットに、ラット体重1kg*

* 当たりバクシタキセル20mgの投与量で、実施例1の本発明の製剤および対照製剤を各々経口投与した。投与してから2.5時間後ラットの心臓から直接血液試料を採取し、脳、肺、心臓および脳の組織を採取した。

【0051】血中バクシタキセル濃度は試験例1の方法で測定した。各々の試料1gを生理食塩水で洗浄し、これに0.5M KH₂PO₄溶液(pH4.5)2mlを加えた。混合物を10分間10,000rpmで遠心分離して均質化した後、アセトニトリル5mlで3回抽出した。この抽出物を混合し、遠心分離して有機相を得た。この有機相を30℃の窒素雰囲気下で蒸発濃縮した。生成した濃縮物を50%アセトニトリル500μlに溶解し、試験例1のセママイコHPLCで分析した。その結果を下記表2に示す。

【0052】

【表2】

表2

試料	血中 (ng/ml)	脳 (ng/g)	肺 (ng/g)	心臓 (ng/g)	脳 (ng/g)
対照製剤	0.018 ± 0.008	0.74 ± 0.14	6.40 ± 0.05	0.91 ± 0.07	0.93 ± 0.04
実施例1	0.22 ± 0.06	12.7 ± 1.7	11.4 ± 2.3	11.4 ± 2.2	0.91 ± 0.04
実施例1/ 対照製剤	12.2	17.2	16.5	12.6	1.2

前記表2から分かるように、本発明の製剤を投与してから2.5時間後血液、脳、肺および心臓におけるバクシタキセルの濃度は対照製剤より10倍以上高い。

【0053】試験例3: サイクロスポリンAの生体利用率

本発明の製剤に含有されたサイクロスポリンAの生体利用率を調査するために、実施例8の軟質カプセル剤および対照群として、一般式(1)の化合物を除いた実施例8の成分を用いて製造した軟質カプセル剤(対照製剤-(B))を用いて生体吸収試験を下記のように行った。

【0054】スプラグダウリー系雄ラット(体重約280g、14-15週齢)10匹を、自由に水を摂取させながら24時間以上絶食させた後、各々5匹ずつ2グループに分けた。

【0055】2グループのラットにラットの体重1kg* 当たりサイクロスポリンA15mgの投与量で、実施例8の本発明の製剤および対照製剤-(B)を各々経口投与した。投与前と投与してから1、2、3、4、5、5、8、24時間および48時間後大腿部静脈から直接血液試料を採取した。

【0056】ラットから採取した血液試料1.0mlずつを含有する10ml容量のガラスチューブに内部標準液(サイクロスポリンD 1.000mg)50μlおよび塩化ナトリウム酸塩溶液5.00mlを加えて2分間混合した。混合物をジエチルエーテル2.0mlで2分間抽出し、3000rpmで10分間遠心分離した。清い上澄液1.5mlをn-ヘキサン3mlで洗浄し、抽出カラムとして固相シリカゲルカラム(Bakerbond, 3μ

1, J. T. Baker, USA) に通してメタノール3m lで抽出した。使用前にカラムをジクロロメタン3m l、およびn-ヘキサン3m lで順次洗浄した。抽出物を窒素雰囲気の下で蒸発乾燥し、残滓に移動相200μ lを加えた後、100μ lを取り下記条件の下でHPLCした。

【0057】- HPLCシステム: Hrvach D7000 series

- 分析カラム: μ-ボンダパック(R) (Bondapak) 本

* C₁₈カラム (3.9 × 300mmID, 10μ m, Waters, USA)

- 移動相: アセトニトリル: メタノール: 水 = 5:5:15:35 (v/v/v)

- 検出器: UV210nm

- 流速: 1.0m l/分

ラットの血中サイクロスポリンA濃度の経時変化を表3および図2に示す。

【0058】

【表3】

製剤	実数	AUC ¹⁾ (ng·hr/ml)	C ₀ ²⁾ (ng/ml)	T _{1/2} ³⁾ (hr)
対照製剤-(B)	10839.7±634.8	422.5±22.4	4.0±0.9	
発明例8	12077.5±783.6	511.6±34.1	4.25±.2	

¹⁾: 4.8時間までの図2の血中濃度曲線下の面積

²⁾: 最高血中濃度

³⁾: 最高血中濃度が現れるまでの時間

表3および図2の結果から、本発明の製剤は一般式(1)の化合物を含まない対照製剤-(B)に比べて速かに高いサイクロスポリンAの生体利用率を示すことが分る。

【0059】

【発明の効果】これらの結果は、本発明の製剤が経吸収性の薬物の生体利用率を副作用なしに向上させるために※

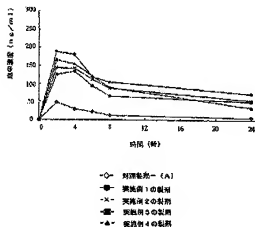
※有用であることを示す。

【図面の簡単な説明】

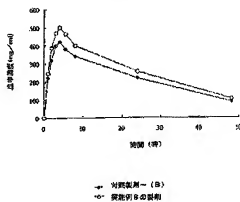
【図1】本発明に係る経口用製剤および対照製剤の生体利用率を示す図。

【図2】本発明に係る経口用製剤および対照製剤の生体利用率を示す図。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.

A61K 31/337
31/4353
31/4422
31/475

識別記号

F I

A61K 31/337
31/4353
31/4422
31/475

9-コード(参考)

31/704
31/7048
38/00
47/10
47/20
47/22
47/24
47/28
47/34
47/44
A 6 1 P 9/12
35/00
37/06
// C 0 7 C 69/757
255/47

31/704
31/7048
47/10
47/20
47/22
47/24
47/28
47/34
47/44
A 6 1 P 9/12
35/00
37/06
C 0 7 C 69/757
255/47
A 6 1 K 37/02

Z

(72)発明者 柳 聖 殿
大韓民国、大田広域市305-390順城區田島
洞エクスポ・アパートメント211-303

Fターム(参考) 4C076 A413 A417 A423 A437 A455
A456 A466 B801 C007 C011
C027 D003F D005F D009F
D034E D037E D038E D039E
D041E D045E D045F D046E
D046F D047F D049H D051H
D059E D063F D067E D070F
E053E E054E FF34 FF63
FF66 FF67 FF68
4C084 A402 A403 B401 B408 B417
B424 B432 C459 H405 H417
H422 H423 H424 H435 H437
H438 H452 N406 N410 N411
Z442 Z8082 Z8262
4C086 A401 A402 B402 C821 C822
E410 E411 G402 G407 G409
H402 H403 H405 H407 H417
H422 H423 H435 H436 H437
H452 N403 N406 N410 N411
Z442 Z808 Z826
4C206 A401 A402 G430 H413 K401
K406 H402 H403 H405 H416
H417 H428 H437 H442 H443
H444 H455 H456 H457 H472
N403 N406 N410 N411 Z442
Z808 Z826
4H306 A401 A403 A820 B350 B390